

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aclexa 100 mg capsule

Aclexa 200 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține celecoxib 100 mg.

Fiecare capsulă conține celecoxib 200 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

	capsulă a 100 mg	capsulă a 200 mg
lactoză	24 mg	47 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Aclexa 100 mg: Capsule mărimea 3 (cu lungime de 15,4 mm – 16,2 mm), cu cap și corp de culoare albă; Capsulele conțin granule de culoare albă până la aproape albă.

Aclexa 200 mg: Capsule mărimea 1 (cu lungime de 18,9 mm – 19,7 mm), cu cap și corp de culoare galben brun; Capsulele conțin granule de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Aclexa este indicat la adulți în tratamentul simptomatic al artrozei, poliartritei reumatoide și spondilitei anchilozante.

Decizia de a prescrie un inhibitor selectiv al ciclooxigenazei 2 (COX-2) trebuie să se bazeze pe evaluarea individuală a riscurilor generale pentru pacient (vezi pct. 4.3 și 4.4).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Deoarece riscurile cardiovasculare (CV) ale celecoxibului pot crește odată cu doza și durata expunerii, trebuie să se utilizeze doza minimă eficace și cea mai scurtă durată posibilă de tratament. Ameliorarea simptomatică și răspunsul terapeutic trebuie reevaluate periodic, mai ales în cazul pacienților cu artroză (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.8 și 5.1).

Artroză

Doza uzuală recomandată este de **200 mg celecoxib pe zi, administrată oral, în doză unică sau fracționată în 2 prize**. La unii pacienți, cu insuficientă ameliorare a simptomatologiei, **creșterea dozei la 200 mg celecoxib de două ori pe zi** poate duce la creșterea eficacității terapeutice. Dacă după două săptămâni de tratament beneficiul terapeutic nu a crescut, trebuie avute în vedere alte opțiuni terapeutice.

Poliartrită reumatoidă

Doza inițială recomandată este de **200 mg celecoxib pe zi, administrată oral, în două prize**. Dacă este necesar, **doza poate fi crescută ulterior la 200 mg celecoxib de două ori pe zi**. Dacă după două săptămâni de tratament nu există eficacitate terapeutică sau beneficiul terapeutic nu a crescut, trebuie avute în vedere alte opțiuni terapeutice.

Spondilită anchilozantă

Doza zilnică recomandată este de **200 mg administrată, o dată pe zi sau în două prize**. La unii pacienți, cu insuficientă ameliorare a simptomatologiei, **creșterea dozei la 400 mg o dată pe zi sau în două prize** poate duce la creșterea eficacității terapeutice. Dacă după două săptămâni de tratament nu există eficacitate terapeutică sau beneficiul terapeutic nu a crescut, trebuie avute în vedere alte opțiuni terapeutice.

Doza maximă recomandată este de 400 mg celecoxib pe zi, pentru toate indicațiile.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Similar cu pacienții mai tineri, doza inițială este de 200 mg celecoxib pe zi. Dacă este necesar, doza poate fi ulterior crescută la 200 mg celecoxib de două ori pe zi. În cazul pacienților vârstnici cu greutatea corporală sub 50 kg sunt recomandate precauții speciale (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată confirmată și cu valori ale concentrației albuminei plasmatice de 25-35 g/l, tratamentul trebuie inițiat cu jumătate din doza recomandată. Experiența clinică este limitată la pacienți cu ciroză hepatică (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Insuficiență renală

Nu există suficientă experiență clinică cu celecoxib, în ceea ce privește pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată, de aceea tratamentul la acești pacienți se va face cu prudență (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți: tratamentul cu celecoxib nu este indicat copiilor și adolescenților.

Pacienți metabolizatori lenți prin intermediul CYP2C9

La pacienții care sunt cunoscuți sau suspectați a fi metabolizatori lenți prin intermediul CYP2C9, pe baza genotipului sau a antecedentelor/experienței cu alte substraturi ale CYP2C9, celecoxib trebuie administrat cu prudență, deoarece riscul apariției reacțiilor adverse dependente de doză este crescut. Trebuie luată în considerare reducerea dozei până la jumătate din cea mai mică doză recomandată (vezi pct. 5.2).

Mod de administrare

Administrare orală

Capsula trebuie înghițită întreagă, cu o cantitate suficientă de apă. Acela poate fi administrat cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Antecedente de hipersensibilitate la sulfonamide.
- Ulcer gastroduodenal activ sau hemoragii gastro-intestinale.
- Pacienți cu astm bronșic, rinită acută, polipoză nazală, angioedem, urticarie sau alte reacții alergice după administrarea de acid acetilsalicilic (aspirină) sau alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv inhibitori ai COX-2.
- Sarcină și femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive eficiente (vezi pct. 4.6). La două specii de animale studiate s-a demonstrat potențialul celecoxibului de a induce malformații (vezi pct. 4.6 și 5.3). Nu se cunoaște riscul potențial asupra sarcinii la om, dar acesta nu poate fi exclus.
- Alăptare (vezi pct. 4.6 și 5.3).
- Disfuncție hepatică severă (albumină plasmatică < 25 g/l sau scor Child-Pugh \geq 10).
- Pacienți cu clearance al creatininei < 30 ml/min.
- Boli inflamatorii intestinale.
- Insuficiență cardiacă congestivă (clasele NYHA II-IV).
- Boală cardiacă ischemică confirmată, boală arterială periferică și/sau boală vasculară cerebrală.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Efecte asupra tractului gastro-intestinal (GI)

La pacienții tratați cu celecoxib au fost înregistrate complicații la nivelul tractului gastro-intestinal superior și inferior (perforații și ulcerații gastro-intestinale sau hemoragii), uneori letale. Se recomandă prudență la pacienții cu risc de apariție a complicațiilor gastro-intestinale ca urmare a tratamentului cu AINS, la pacienții vârstnici care utilizează concomitent AINS sau antiagregante plachetare (cum este acidul acetilsalicilic) sau glucocorticoizi, la pacienți consumatori de alcool etilic sau la pacienții cu antecedente de boli gastro-intestinale, cum sunt ulcerațiile sau hemoragiile gastro-intestinale.

La pacienții care utilizează acid acetilsalicilic (chiar și în doze mici) concomitent cu celecoxib există un risc suplimentar crescut de reacții adverse gastro-intestinale (ulcerații sau alte complicații gastro-intestinale). În studiile clinice pe termen lung nu a fost demonstrată o diferență semnificativă între administrarea asocierii de inhibitorii selectivi ai COX-2 și acid acetilsalicilic, comparativ cu administrarea asocierii de AINS și acid acetilsalicilic în ceea ce privește profilul de siguranță gastro-intestinală (vezi pct. 5.1).

Utilizare concomitentă de AINS

Utilizarea concomitentă de celecoxib și un AINS, altul decât acidul acetilsalicilic, trebuie evitată.

Efecte cardiovasculare

În cadrul unui studiu pe termen lung, controlat placebo, efectuat la subiecți cu polipoză adenomatoasă sporadică, s-a observat un număr crescut de evenimente cardiovasculare (CV) grave, inclusiv infarct miocardic, la pacienții tratați cu celecoxib în doze de 200 mg de două ori pe zi și de 400 mg de două ori pe zi, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (vezi pct 5.1).

Deoarece riscul cardiovascular al celecoxibului poate crește odată cu creșterea dozei sau a duratei de expunere, trebuie recurs la cea mai scurtă durată posibilă de tratament și la cea mai mică doză eficientă. AINS, inclusiv inhibitorii selectivi ai COX-2, au fost asociate cu un risc crescut de reacții adverse cardiovasculare și trombotice la utilizare pe termen îndelungat. Mărimea exactă a riscului asociat cu utilizarea unei singure doze nu a fost determinată și nici durata exactă a tratamentului asociată cu creșterea riscului. Ameliorarea simptomatică și răspunsul terapeutic trebuie reevaluate periodic, mai ales la pacienții cu artroză (vezi pct. 4.2, 4.3, 4.8 și 5.1).

Pacienții cu factori de risc semnificativi pentru evenimente cardiovasculare (de exemplu hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumător) trebuie tratați cu celecoxib numai după o evaluare atentă (vezi pct. 5.1). Inhibitorii selectivi ai COX-2 nu constituie un substituent al acidului acetilsalicilic în profilaxia bolilor tromboembolice cardiovasculare, deoarece nu prezintă efecte antiplachetare. De aceea, tratamentele antiplachetare nu trebuie întrerupte (vezi pct. 5.1).

Retenție hidrică și edeme

Similar altor medicamente care inhibă sinteza prostaglandinelor, la pacienții tratați cu celecoxib au fost observate fenomene de retenție hidrică și edeme. De aceea, celecoxib trebuie administrat cu prudență la pacienții cu antecedente de insuficiență cardiacă, disfuncție ventriculară stângă sau hipertensiune arterială, precum și la pacienții cu edeme preexistente de orice altă etiologie, deoarece inhibarea sintezei prostaglandinelor poate duce la deteriorarea funcției renale și retenție hidrică consecutivă. De asemenea, este necesară prudență la pacienții tratați cu diuretice sau care prezintă risc de hipovolemie.

Hipertensiune arterială

Similar tuturor AINS, celecoxib poate determina debutul hipertensiunii arteriale sau agravarea hipertensiunii arteriale pre-existente, ambele putând contribui la o incidență crescută a evenimentelor adverse cardiovasculare. De aceea, tensiunea arterială trebuie monitorizată îndeaproape pe durata inițierii tratamentului cu celecoxib și pe parcursul tratamentului.

Efecte hepatice și renale

Disfuncția renală sau disfuncția hepatică și, în special, disfuncția cardiacă, sunt mai posibile la vârstnici; de aceea, la vârstnici este necesară supraveghere medicală atentă.

AINS, inclusiv celecoxib pot produce toxicitate renală. Studiile clinice cu celecoxib au demonstrat că efectele renale sunt similare cu cele observate în cazul tratamentului cu AINS. Pacienții cu cel mai mare risc de toxicitate renală sunt cei cu insuficiență renală, insuficiență cardiacă, disfuncție hepatică, pacienții tratați cu diuretice, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II, precum și persoanele vârstnice. Acești pacienți trebuie monitorizați atent în timpul tratamentului cu celecoxib.

Au fost raportate la administrarea de celecoxib unele cazuri de reacții hepatice severe, inclusiv hepatită fulminantă (în unele cazuri letală), necroză hepatică și insuficiență hepatică (în unele cazuri letală sau care necesită transplant hepatic). Dintre cazurile pentru care a fost raportat timpul până la debutul evenimentului advers, cele mai multe evenimente adverse hepatice au apărut în decurs de o lună de la inițierea tratamentului cu celecoxib (vezi pct. 4.8).

Dacă în timpul tratamentului apar disfuncții ale oricărui organ sau ale oricărui sistem dintre cele menționate mai sus, trebuie luate măsurile corespunzătoare și trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu celecoxib.

Inhibarea CYP2D6

Celecoxibul inhibă CYP2D6. Deși această enzimă nu este puternic inhibată, poate fi necesară stabilirea individuală a dozei pentru medicamentele metabolizate prin intermediul CYP2D6 (vezi pct. 4.5).

Pacienți metabolizatori lenți prin intermediul CYP2C9

Pacienții cunoscuți ca metabolizatori lenți prin intermediul CYP2C9 trebuie tratați cu prudență (vezi pct. 5.2).

Reacții de hipersensibilitate la nivel cutanat și sistemic

Asociat tratamentului cu celecoxib au fost raportate foarte rar reacții cutanate grave, unele letale, inclusiv dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson și necroliză toxică epidermică (vezi pct. 4.8). Riscul cel mai mare de apariție al acestor reacții pare a fi la începutul tratamentului: debutul acestor reacții a avut loc în prima lună de tratament, în majoritatea cazurilor. La pacienții tratați cu celecoxib au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave (incluzând anafilaxie, angioedem și erupții induse de medicament asociate cu eozinofilie și simptome sistemice – sindrom de hipersensibilitate) (vezi pct. 4.8). Pacienții cu antecedente de alergii la sulfonamide sau cu antecedente de alergii la orice alt medicament pot prezenta un risc mai mare de apariție a reacțiilor cutanate grave sau a celor de

hipersensibilitate (vezi pct. 4.3). La primele semne de erupție cutanată, leziune mucoasă sau orice alt semn de hipersensibilitate, tratamentul cu celecoxib trebuie întrerupt.

Efecte generale

Celecoxibul poate masca febra și alte semne de inflamație.

Tratament concomitent cu anticoagulante orale

La pacienții aflați în tratament concomitent cu warfarină, s-au raportat reacții adverse hemoragice grave, unele dintre acestea letale. În cadrul tratamentului concomitent s-a raportat o creștere a timpului de protrombină (INR). De aceea, INR trebuie monitorizat cu atenție la pacienții tratați cu anticoagulante orale de tip warfarină/cumarină, în special la inițierea tratamentului cu celecoxib sau la modificarea dozei de celecoxib (vezi pct. 4.5). Administrarea concomitentă de anticoagulante și AINS poate crește riscul de sângerare. Este necesară prudență la utilizarea concomitentă de celecoxib și warfarină sau alte anticoagulante orale, inclusiv anticoagulante mai noi (de exemplu, apixaban, dabigatran și rivaroxaban).

Excipienți

Alexa conține lactoză și sodiu.

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per capsulă, de aceea poate fi considerat "fără sodiu".

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

Anticoagulante

Efectul anticoagulant trebuie monitorizat la pacienții tratați concomitent cu warfarină sau alte anticoagulante cumarinice, în mod deosebit în primele zile de la debutul tratamentului sau de la modificarea dozei de celecoxib, deoarece la acești pacienți există un risc crescut pentru complicațiile hemoragice. De aceea, la pacienții tratați cu anticoagulante orale, timpul de protrombină INR trebuie atent monitorizat, mai ales în primele zile de la debutul tratamentului cu celecoxib sau în timpul modificării dozei de celecoxib (vezi pct. 4.4). Au fost raportate hemoragii asociate creșterii timpului de protrombină, uneori letale, mai ales la vârstnicii tratați concomitent cu celecoxib și warfarină.

Antihipertensive

AINS pot reduce efectul medicamentelor antihipertensive, inclusiv al inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), antagoniștilor receptorilor angiotensinei II (ARAI), diureticelor și beta-blocantelor. Similar AINS, riscul de insuficiență renală acută, care este de obicei reversibilă, poate crește la unii pacienți cu disfuncție renală (de exemplu pacienți deshidratați sau vârstnici) atunci când inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, antagoniștii receptorilor pentru angiotensină II și/sau diureticele sunt utilizate concomitent cu AINS, inclusiv cu celecoxib. De aceea, aceste administrări concomitente trebuie efectuate cu prudență, în special la pacienții vârstnici. Pacienții trebuie hidratați în mod adecvat, iar funcția renală trebuie monitorizată după inițierea terapiei concomitente și periodic în timpul acesteia.

Într-un studiu clinic de 28 zile efectuat la pacienți cu hipertensiune arterială de gradul I și II controlată cu lisinopril, administrarea de celecoxib în doză de 200 mg de două ori pe zi nu a determinat creșteri clinice semnificative ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice medii zilnice, măsurate prin monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale timp de 24 ore, comparativ cu placebo. Dintre pacienții tratați cu celecoxib în doză de 200 mg de două ori pe zi, 48% au fost considerați că nu au răspuns la terapia cu lisinopril la vizita medicală finală (lipsa răspunsului terapeutic a fost definită fie ca tensiune arterială diastolică măsurată la manșetă >90 mmHg, fie prin creștere a tensiunii arteriale diastolice măsurate la manșetă > 10%, comparativ cu valoarea inițială), în comparație cu 27% dintre pacienții la care s-a administrat placebo; această diferență a fost semnificativă statistic.

Ciclosporină și tacrolimus

Administrarea concomitentă de AINS și ciclosporină sau tacrolimus poate crește efectul nefrototoxic al ciclosporinei sau, respectiv, al tacrolimusului. Funcția renală trebuie monitorizată atunci când celecoxibul este administrat concomitent cu aceste medicamente.

Acid acetilsalicilic

Celecoxibul poate fi utilizat în asociere cu doze mici de acid acetilsalicilic, dar nu este un substituent al acidului acetilsalicilic în profilaxia afecțiunilor (CV). În studiile comunicate, similar altor AINS, a fost prezentat riscul crescut de ulceratii sau alte complicații gastro-intestinale în cazul administrării concomitente de acid acetilsalicilic în doze mici, comparativ cu situațiile în care a fost administrat numai celecoxib (vezi pct. 5.1).

Interacțiuni farmacocinetice

Efectele celecoxibului asupra altor medicamente

Inhibarea CYP2D6

Celecoxibul este un inhibitor al izoenzimei CYP2D6. Concentrațiile plasmatice ale medicamentelor care constituie un substrat pentru această enzimă pot crește în cazul tratamentului concomitent cu celecoxib. Exemple de medicamente care sunt metabolizate prin intermediul CYP2D6 sunt: antidepressivul (triciclice și inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei - ISRS), neurolepticele, antiaritmicele etc. Pot fi necesare stabiliri individualizate ale dozelor substraturilor enzimei CYP2D6 atunci când se inițiază tratamentul cu celecoxib sau în timpul creșterii dozelor sau la terminarea tratamentului cu celecoxib.

Administrarea concomitentă de celecoxib 200 mg de două ori pe zi a determinat creșteri de 2,6 ori și de 1,5 ori ale concentrațiilor plasmatice ale dextrometorfanului și metoprololului (substraturi ale CYP2D6). Aceste creșteri se datorează inhibării de către celecoxib a metabolizării substratului de către izoenzima CYP2D6.

Inhibare a CYP2C19

Studiile *in vitro* au demonstrat un oarecare potențial de inhibare a metabolizării prin intermediul CYP2C19. Nu se cunoaște semnificația clinică a acestui efect observat *in vitro*. Exemple de medicamente metabolizate prin intermediul CYP2C19 sunt diazepamul, citalopramul și imipramina.

Contraceptive orale

Într-un studiu de interacțiune, celecoxibul nu a influențat în mod semnificativ clinic farmacocinetica contraceptivelor cu administrare orală (1 mg noretisteron/35 micrograme etinilestradiol).

Glibenclamidă/tolbutamidă

Celecoxibul nu modifică relevant clinic farmacocinetica tolbutamidei (substrat pentru CYP2C9) sau glibenclamidei.

Metotrexat

La pacienții cu poliartrită reumatoidă, celecoxibul nu a influențat semnificativ statistic farmacocinetica (clearance-ul plasmatic sau renal) metotrexatului (la dozele utilizate în reumatologie). Totuși, la inițierea sau întreruperea tratamentului cu celecoxib, pacienții trebuie supravegheați cu atenție pentru a decela eventualele fenomene toxice induse de asocierea celor două medicamente.

Litiu

La subiecții sănătoși, administrarea concomitentă de celecoxib în doză de 200 mg de două ori pe zi și litiu în doză de 450 mg de două ori pe zi a dus la o creștere medie a concentrației plasmatice maxime a litiului (C_{max}) cu 16% și a ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) a litiului cu 18%. De aceea, pacienții tratați cu litiu trebuie supravegheați cu atenție la inițierea sau întreruperea tratamentului cu celecoxib.

Efectele altor medicamente asupra celecoxibului

Metabolizatori lenți prin intermediul CYP2C9

La subiecții care sunt metabolizatori lenți prin intermediul CYP2C9 și care au prezentat expunere sistemică crescută la celecoxib, tratamentul concomitent cu inhibitori de CYP2C9, cum este fluconazolul, poate determina creșteri suplimentare ale expunerii la celecoxib. Astfel de administrări concomitente trebuie evitate la subiecții cunoscuți a fi metabolizatori lenți prin intermediul CYP2C9 (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Inhibitori și inductori ai CYP2C9

Deoarece celecoxibul este metabolizat îndeosebi prin intermediul CYP2C9, acesta trebuie administrat la jumătate din doza recomandată în cazul pacienților tratați cu fluconazol. Administrarea concomitentă a unei doze unice de celecoxib 200 mg cu o doză de fluconazol 200 mg o dată pe zi (inhibitor puternic al CYP2C9), a dus la creșterea medie a C_{max} a celecoxibului cu 60% și a ASC a celecoxibului cu 130%. Administrarea concomitentă cu inductori ai CYP2C9, cum sunt rifampicina, carbamazepina și barbituricele, poate reduce concentrațiile plasmatice ale celecoxibului.

Ketoconazol și antiacide

Nu a fost observată modificarea farmacocineticii celecoxibului de către ketoconazol sau antiacide.

Copii și adolescenți

Studiile de interacțiune medicamentoasă au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Studiile preclinice la animale (șobolani și iepuri) au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere, inclusiv malformații (vezi pct. 4.3 și 5.3). Inhibarea sintezei prostaglandinelor poate afecta negativ sarcina. Datele din studiile epidemiologice sugerează un risc crescut de avort spontan după utilizarea la începutul sarcinii a inhibitorilor de sinteză a prostaglandinelor. Potențialul pentru riscul uman în timpul sarcinii nu este cunoscut, dar nu poate fi exclus. Celecoxibul, ca și alte medicamente care inhibă sinteza prostaglandinelor, poate determina inerție uterină și închidere prematură a ductului arterial în ultimul trimestru.

În timpul celui de-al doilea sau al treilea trimestru de sarcină, AINS, inclusiv celecoxib, pot determina disfuncție renală fetală, care poate duce la reducerea volumului lichidului amniotic sau la oligohidramnios, în cazuri grave. Astfel de efecte pot apărea la scurt timp după inițierea tratamentului și sunt de obicei reversibile.

Tratamentul cu celecoxib este contraindicat în timpul sarcinii și la femeile aflate în perioada fertilă (vezi pct. 4.3). Dacă femeia rămâne gravidă în timpul tratamentului cu celecoxib, acesta trebuie întrerupt.

Alăptarea

Celecoxibul este excretat în laptele femelelor de șobolan în concentrații similare cu cele plasmatice. Administrarea de celecoxib la un număr limitat de femei care alăptează a demonstrat un foarte mic pasaj de celecoxib în laptele matern. Femeile tratate cu celecoxib nu trebuie să alăpteze.

Fertilitatea

Luând în considerare mecanismul de acțiune, utilizarea AINS, inclusiv celecoxib, poate întârzia sau preveni ruptura foliculilor ovarieni, care a fost asociată cu infertilitate reversibilă la unele femei.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pacienții care prezintă amețeli, vertij sau somnolență în timpul tratamentului cu celecoxib nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt prezentate pe aparate, sisteme și organe și clasificate după frecvență în Tabelul 1, reflectând datele din următoarele surse:

- Reacțiile adverse raportate la pacienți cu artroză și pacienți cu poliartrită reumatoidă, cu rate de incidență mai mari de 0,01% și mai mari decât cele raportate pentru placebo pe parcursul a 12 studii clinice controlate placebo și/sau activ, cu o durată de până la 12 săptămâni, cu doze zilnice de celecoxib de la 100 mg până la 800 mg. În studiile suplimentare în care s-au utilizat medicamente AINS non-selective drept comparatori, aproximativ 7400 de pacienți cu artrită au fost tratați cu celecoxib în doze zilnice de până la 800 mg, incluzând aproximativ 2300 de pacienți tratați timp de 1 an sau mai mult. Reacțiile adverse observate la administrarea de celecoxib în aceste studii suplimentare au fost în concordanță cu cele observate la pacienții cu artroză și poliartrită reumatoidă prezentate în Tabelul 1.
- Reacțiile adverse raportate cu rate de incidență mai mari decât cele raportate pentru placebo, la pacienți tratați cu celecoxib 400 mg o dată pe zi, în studii pe termen lung de prevenție a polipilor, cu o durată de până la 3 ani (studiile APC (Adenoma Prevention with Celecoxib) și PreSAP (Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps), vezi pct. 5.1, Proprietăți farmacodinamice - Siguranța Cardiovasculară – Studii pe termen lung implicând subiecți cu polipi adenomatoși sporadici).
- Reacțiile adverse raportate spontan după punerea pe piață a medicamentului au fost raportate într-o perioadă de timp în care se estimează că au fost tratați cu celecoxib > 70 de milioane de pacienți (doze, durată și indicații diferite). Chiar dacă acestea au fost identificate ca reacții raportate după punerea pe piață, au fost consultate rezultatele studiilor clinice, pentru estimarea frecvenței. Frecvențele de apariție se bazează pe o metaanaliză cumulativă a rezultatelor studiilor care au inclus 38102 pacienți.

Tabelul următor prezintă reacțiile adverse ale celecoxibului clasificate în grupe, conform terminologiei MedDRA și în funcție de frecvența de apariție:

- Foarte frecvente ($\geq 1/10$)
- Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)
- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)
- Foarte rare ($< 1/10000$)
- Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Tabelul 1. Reacții adverse provenind din studiile clinice cu celecoxib și activitatea de farmacovigilență (Termeni Agreeți MedDRA)^{1,2}

	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări		Sinuzită, infecții ale tractului respirator superior, faringită, infecții ale tractului urinar				

Tulburări hematologice și limfatice			Anemie	Leucopenie, Trombocitopenie	Pancitopenie ⁴	Pancitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate			Șoc anafilactic ⁴ , reacție anafilactică ⁴	
Tulburări metabolice și de nutriție			Hiperpotasemie			
Tulburări psihice		Insomnie	Anxietate, depresie, fatigabilitate	Stare confuzională, halucinații		
Tulburări ale sistemului nervos		Amețeli, hipertonie, cefalee ⁴	Infarct cerebral ¹ , parestezii, somnolență	Ataxie, disgeuzie	Hemoragie intracranială (inclusiv forma letală) ⁴ , meningită aseptică ⁴ , epilepsie (inclusiv forma agravată) ⁴ , ageuzie ⁴ , anosmie ⁴	
Tulburări oculare			Vedere încețoșată, conjunctivită ⁴	Hemoragie oculară ⁴	Ocluzie a arterei ⁴ sau venei retiniene ⁴	
Tulburări acustice și vestibulare			Tinitus, hipoacuzie ¹			
Tulburări cardiace		Infarct miocardic ¹	Insuficiență cardiacă, palpitații, tahicardie	Aritmie ⁴		
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială ¹ (inclusiv agravare a hipertensiunii arteriale)			Embolie pulmonară, bufeuri	Vasculită	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Rinită, tuse, dispnee ¹	Bronhospasm ⁴	Pneumonită ⁴		
Tulburări gastro-intestinale		Greață ⁴ , dureri abdominale, diaree, dispepsie, flatulență, vărsături ¹ , disfagie ¹	Constipație, gastrită, stomatită, inflamație gastro-intestinală (inclusiv agravare a inflamației)	Hemoragie gastro-intestinală, ulcer duodenal, ulcer gastric, ulcer esofagian, ulcer		

			gastro-intestinale), erucția	intestinal, ulcer al colonului; perforații intestinale, esofagită, melenă, pancreatită, colită ⁴		
Tulburări hepatobiliare			Disfuncție hepatică, creștere a valorilor enzimelor hepatice (inclusiv creșterea concentrațiilor plasmatice ale TGO și TGP	Hepatită ⁴	Insuficiență hepatică ⁴ (uneori letală sau care necesită transplant hepatic), hepatită fulminantă ⁴ (în unele cazuri letală), necroză hepatică ⁴ , hepatită, coleastă ⁴ , hepatită colestatică ⁴ ; icter ⁴	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupții cutanate tranzitorii, prurit (inclusiv prurit generalizat)	Urticarie, echimoze ⁴	Angioedem ⁴ , alopecie, fotosensibilitate	Dermatită exfoliativă ⁴ , eritem polimorf ⁴ , sindrom Stevens-Johnson ⁴ , necroliză epidermică toxică ⁴ , reacție post-medicațională cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) ⁴ , pustuloză exantematică acută generalizată (AGEP) ⁴ , dermatită buloasă ⁴	Echimoze, erupție buloasă
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Artralgie	Spasme musculare (crampe la nivelul		Miozită ⁴	

			membrelor inferioare)			
Tulburări renale și ale căilor urinare			Creștere a creatininemiei, creștere a uremiei	Insuficiență renală acută ⁴ , hiponatremie ⁴	Nefrită interstițială ⁴ , sindrom nefrotic ⁴ , glomerulonefrită cu leziuni minime ⁴	
Tulburări ale aparatului genital și sânului				Tulburări menstruale ⁴		Infertilitate feminină (scădere a fertilității feminine) ³
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Simptome asemănătoare gripei, edeme periferice/retenție hidrică	Edem facial, dureri toracice ⁴			
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		Traumatism (traumatism accidental)				
¹ Reacții adverse care au fost raportate în studiile de prevenție a polipilor, la pacienți tratați cu celecoxib 400 mg o dată pe zi, în 2 studii clinice cu durată de până la 3 ani (studiile APC și PreSAP). Reacțiile adverse menționate mai sus pentru studiile de prevenție a polipilor sunt doar acelea care au fost în prealabil identificate ca urmare a supravegherii medicamentului după punerea pe piață sau care au apărut cu o frecvență mai mare decât în studiile privind artrita.						
² De asemenea, următoarele reacții adverse <i>până atunci necunoscute</i> , au fost raportate în studiile de prevenție a polipilor, la pacienți tratați cu celecoxib 400 mg o dată pe zi, în 2 studii clinice cu durată de până la 3 ani (studiile APC și PreSAP): <i>Frecvente</i> : angina pectorală, sindromul colonului iritabil, nefrolitiază, creșterea creatininemiei, hiperplazia benignă de prostată, creșterea în greutate. <i>Mai puțin frecvente</i> : infecții cu <i>Helicobacter</i> , herpes zoster, erizipel, bronhopneumonie, labirintită, infecții gingivale, lipom, floculații în umoarea vitrosă, hemoragie conjunctivală, tromboză venoasă profundă, disfonie, hemoragie hemoroidală, peristaltism accelerat, ulcerații la nivelul cavității bucale, dermatită alergică, adenopatie, nicturie, hemoragie vaginală, mastodinie, fracturi la nivelul membrelor inferioare, creștere a concentrațiilor plasmatiche ale sodiului.						
³ Femeile care intenționează să rămână gravide sunt excluse din toate studiile, prin urmare, consultarea bazei de date a studiului pentru frecvența acestui eveniment nu a fost inutilă.						
⁴ Frecvențele se bazează pe metaanaliză cumulativă a rezultatelor studiilor cu 38102 de pacienți.						

În datele finale (determinate) ale studiilor APC și PreSAP la pacienții tratați cu celecoxib 400 mg zilnic pe o durată de până la 3 ani (date cumulate din ambele studii; pentru rezultatele din fiecare studiu vezi pct. 5.1), rata de incidență cu mult mai mare comparativ cu cea raportată în cazul administrării de placebo pentru infarctul de miocard a fost de 7,6 evenimente la 1000 pacienți (mai puțin frecvente) și nu a existat o rată cu mult mai mare comparativ cu placebo pentru accidentele vasculare cerebrale (nediferențiate pe tipuri).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Nu există experiență clinică în ceea ce privește supradozajul. Doze unice de 1200 mg celecoxib și doze repetate de până la 1200 mg celecoxib de două ori pe zi au fost administrate subiecților sănătoși timp de nouă zile, fără reacții adverse semnificative clinic.

Tratament

În cazul suspectării unui supradozaj, trebuie luate măsuri adecvate de susținere a funcțiilor vitale, de exemplu evacuarea conținutului gastric, supraveghere medicală și, dacă este necesar, tratament simptomatic. Este puțin probabil ca dializa să fie o metodă eficientă de eliminare a medicamentului, din cauza legării în proporție mare de proteinele plasmatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiinflamatoare nesteroidiene și antireumatice; coxibi, codul ATC: M01AH01.

Mecanism de acțiune

Celecoxibul este un inhibitor selectiv al ciclooxigenazei-2 (COX-2), în cazul administrării orale la doze terapeutice (200-400 mg pe zi). La aceste doze terapeutice, la voluntarii sănătoși, nu a fost observată o inhibare semnificativă statistic a COX-1 (evidențiată prin inhibarea formării *ex vivo* a tromboxanului B₂ [TxB₂]).

Efecte farmacodinamice

Ciclooxigenaza este responsabilă de formarea de prostaglandine. Au fost identificate două izoforme COX-1 și COX-2. COX-2 este enzima izoformă care poate fi indusă de stimulii proinflamatori și este considerată ca fiind responsabilă cu precădere de sinteza mediatorilor prostaglandinici ai durerii, inflamației și reacției febrile. De asemenea, COX-2 este implicată în ovulație, nidare și închiderea canalului arterial, reglarea funcției renale și a funcțiilor sistemului nervos central (inducerea reacției febrile, percepția durerii și funcția cognitivă). De asemenea, poate să participe la vindecarea ulcerului. S-a identificat COX-2 în țesuturile din jurul leziunilor ulcerative gastrice la bărbați, dar importanța sa în vindecarea ulcerului nu a fost demonstrată.

Diferențele, în ceea ce privește activitatea antiplachetară, dintre anumite AINS inhibitorii ale COX-1 și inhibitorii selectivi ai COX-2 pot avea implicații clinice la pacienții cu risc de apariție a reacțiilor trombo-embolice. Inhibitorii selectivi ai COX-2 diminuează formarea prostaciclinelor sistemice (și, posibil, și a celor endoteliale), fără influențarea tromboxanului plachetar.

Celecoxibul este un pirazol diaril substituit, similar din punct de vedere chimic cu alte sulfonamide non-arilaminice (de exemplu tiazide, furosemid), diferit de sulfonamidele arilaminice (cum sunt sulfametoxazolul și alte antibiotice sulfonamidice).

Influențarea formării de TxB_2 , care este un efect dependent de doză, a fost observată la doze mari de celecoxib. Totuși, la subiecții sănătoși, în studiile în care s-au administrat repetat doze mici de 600 mg de două ori pe zi (de trei ori mai mari decât cea mai mare doză recomandată), celecoxibul nu a influențat agregarea plachetară și timpul de sângerare, comparativ cu placebo.

Eficacitate și siguranță clinică

Au fost realizate mai multe studii clinice pentru confirmarea eficacității și siguranței în tratamentul artrozei, poliartritei reumatoide și spondilitei anchilozante. Efectele celecoxibului au fost evaluate în cadrul tratamentului inflamației și durerii din gonartroză și coxartroză, la aproximativ 4200 pacienți, în cadrul studiilor controlate placebo sau activ, cu durata de până la 12 săptămâni. De asemenea, a fost evaluat și în cadrul tratamentului inflamației și durerii din poliartrita reumatoidă, la aproximativ 2100 pacienți, în cadrul studiilor clinice controlate placebo sau activ, cu durata de până la 24 săptămâni. La doze zilnice de 200-400 mg, celecoxibul a dus la ameliorarea durerii în primele 24 de ore de la administrare. Celecoxib a fost evaluat pentru tratamentul simptomatic al spondilitei anchilozante la 896 pacienți în cadrul studiilor clinice controlate placebo sau activ, cu durata de până la 12 săptămâni. În cadrul acestor studii, în cazul administrării de doze de 100 mg de două ori pe zi, 200 mg o dată pe zi, 200 mg de două ori pe zi și 400 mg o dată pe zi, celecoxibul a determinat îmbunătățirea semnificativă a indicilor de durere, de evoluție generală a afecțiunii și de activitate în spondilita anchilozantă.

Au fost realizate cinci studii randomizate, controlate dublu-orb, cu control endoscopic la nivelul etajului gastro-intestinal superior, incluzând aproximativ 4500 pacienți fără ulceratii inițiale (celecoxibul a fost utilizat în doze de 50-400 mg de două ori pe zi). În studiile care au implicat investigații endoscopice, cu durata de 12 săptămâni, celecoxibul (100-800 mg pe zi) a fost asociat cu un risc semnificativ mai mic pentru ulcerul gastro-duodenal, față de naproxen (1000 mg pe zi) și ibuprofen (2400 mg pe zi). Datele privind comparația cu diclofenacul (150 mg pe zi) au fost neconcludente. În două studii cu durata de 12 săptămâni, procentajul pacienților cu ulceratii gastro-duodenale decelate endoscopic nu a fost semnificativ diferit între placebo și celecoxib administrat în doze de 200 mg de două ori pe zi și 400 mg de două ori pe zi.

Într-un studiu prospectiv pe termen lung privind siguranța (studiul CLASS, durata 6-15 luni), 5800 pacienți cu artroză și 2200 pacienți cu poliartrită reumatoidă au fost tratați cu celecoxib în doză de 400 mg de două ori pe zi (valoare de 4 ori și, respectiv, de 2 ori mai mare decât dozele terapeutice recomandate în artroză și poliartrita reumatoidă), ibuprofen în doză de 800 mg de trei ori pe zi sau diclofenac în doză de 75 mg de două ori pe zi (ambele la valoarea dozelor terapeutice). 22% din pacienții înrolați au utilizat concomitent doze mici de acid acetilsalicilic (≤ 325 mg pe zi), mai ales pentru profilaxie cardiovasculară (CV). În cazul criteriului principal final de evaluare – ulcerule complicate (definite ca hemoragii, perforații sau obstrucții gastro-intestinale), celecoxibul nu a prezentat diferențe statistic semnificative față de tratamentul în monoterapie cu ibuprofen sau diclofenac. De asemenea, în ceea ce privește ulcerule complicate, grupul tratat concomitent cu AINS nu a prezentat diferențe semnificative statistic (risc relativ 0,77, ÎI 95% 0,41-1,46, pentru toată durata studiului). În cazul criteriului combinat final de evaluare – ulcerule complicate și simptomatice – incidența a fost semnificativ mai mică în cazul grupului tratat cu celecoxib față de grupul tratat cu AINS, cu risc relativ 0,66, ÎI 95% 0,45-0,97, dar nu și față de grupul tratat cu diclofenac. Pacienții tratați concomitent cu celecoxib și acid acetilsalicilic în doze mici au prezentat o rată de 4 ori mai mare a ulcerelor complicate, față de cei tratați numai cu celecoxib. Incidența clinic semnificativă a diminuării concentrației de hemoglobină (>2 g/dl), confirmată prin teste repetate, a fost semnificativ mai mică la pacienții tratați cu celecoxib, față de grupul tratat cu AINS (risc relativ 0,29, ÎI 95% 0,17-0,48). Incidența semnificativ mai mică a acestui eveniment în cazul celecoxibului s-a menținut și în prezența și în absența tratamentului cu acid acetilsalicilic.

Într-un studiu prospectiv randomizat de siguranță, cu o durată de 24 de săptămâni, efectuat la pacienți cu vârsta ≥ 60 ani sau cu antecedente de ulcer gastro-duodenal (nu au fost incluși pacienții care utilizau acid acetilsalicilic), procentul de pacienți cu scăderi ale hemoglobinei (≥ 2 g/dl) și/sau ale hematocritului ($\geq 10\%$) dovedite sau presupuse a fi de etiologie gastro-intestinală, a fost mai mic în cazul pacienților tratați cu celecoxib în doză de 200 mg de două ori pe zi (N=2238) față de pacienții tratați cu diclofenac sub formă de comprimate cu eliberare prelungită în doză de 75 mg de două ori pe

zi și cu omeprazol în doză de 20 mg o dată pe zi (N=2246) (0,2% față de 1,1% pentru etiologia gastro-intestinală dovedită, $p=0,004$; 0,4% față de 2,4% pentru etiologia gastro-intestinală presupusă, $p=0,0001$). Ratele de apariție a complicațiilor gastrointestinale manifestate clinic cum sunt perforație, obstrucție sau hemoragie au fost foarte scăzute și fără diferențe între grupurile de tratament (4-5 pe grup).

Siguranța Cardiovasculară – Studii pe termen lung implicând subiecți cu polipi adenomatoși sporadici

Au fost efectuate două studii cu celecoxib în care au fost incluși subiecți cu polipi adenomatoși sporadici, adică studiul APC (Adenoma Prevention with Celecoxib) și studiul PreSAP (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps). În studiul APC, a existat o creștere dependentă de doză în ceea ce privește criteriul de evaluare final compus care a luat în considerare decesul de cauză CV, infarctul miocardic sau accidentul vascular cerebral (atribuit) în cazul administrării de celecoxib față de administrarea de placebo, pe parcursul a 3 ani de tratament. Studiul PreSAP nu a demonstrat un risc crescut statistic semnificativ pentru același criteriu de evaluare final compus.

În cadrul studiului APC, riscurile relative comparativ cu placebo pentru un criteriu de evaluare final compus (atribuit), incluzând deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic sau accident vascular cerebral, a fost de 3,4 (ÎI 95% 1,4-8,5) pentru celecoxib administrat în doză de 400 mg de două ori pe zi și de 2,8 (ÎI 95% 1,1-7,2) pentru celecoxib administrat în doză de 200 mg de două ori pe zi. Ratele cumulative pentru acest criteriu de evaluare final compus, pe o perioadă de 3 ani, au fost de 3,0% (20/671 subiecți) și respectiv de 2,5% (17/685 subiecți) comparativ cu 0,9% (6/679 subiecți) pentru placebo. Creșterile observate în ambele grupuri tratate cu celecoxib, comparativ cu placebo, au fost determinate în principal de incidența crescută a infarctului miocardic.

În studiul PreSAP, riscul relativ, comparativ cu placebo, pentru același criteriu de evaluare final compus (atribuit) a fost de 1,2 (ÎI 95% 0,6-2,4) pentru celecoxib administrat în doză de 400 mg o dată pe zi. Ratele cumulative pentru acest criteriu final compus, pe o perioadă de 3 ani, au fost de 2,3% (12/933 subiecți) și respectiv de 1,9% (12/628 subiecți). Incidența infarctului miocardic (atribuit) a fost de 1,0% (9/933 subiecți) pentru celecoxib administrat în doză de 400 mg o dată pe zi și de 0,6% (4/628 subiecți) pentru placebo.

Datele provenite dintr-un al treilea studiu de lungă durată, ADAPT (Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial) nu au indicat un risc CV semnificativ crescut pentru celecoxib administrat în doză de 200 mg de două ori pe zi, comparativ cu placebo. Riscul relativ comparativ cu placebo pentru un criteriu de evaluare final compus similar (deces CV, infarct miocardic, accident vascular cerebral) a fost de 1,14 (ÎI 95% 0,61-2,12) pentru celecoxib administrat în doză de 200 mg de două ori pe zi. Incidența infarctului miocardic a fost de 1,1% (8/717 pacienți) pentru celecoxib administrat în doză de 200 mg de două ori pe zi și de 1,2% (13/1070 pacienți) pentru placebo.

Evaluarea Randomizată Prospectivă a Siguranței Integrate a Celecoxib vs. Ibuprofen sau Naproxen (PRECISION)

Studiul PRECISION este un studiu dublu-orb a siguranței cardiovasculare la pacienții cu osteoartrită (OA) sau artrită reumatoidă (AR), cu risc înalt sau cu risc înalt potențial de boli cardiovasculare, ce compară Celecoxib (200 - 400 mg pe zi) cu Naproxen (750 - 1000 mg pe zi) și Ibuprofen (1800 - 2400 mg pe zi). Obiectivul primar, Tripla Terapie Antiplachetară (TTA), este independent atribuit compus din deces de cauză cardiovasculară (incluzând deces hemoragic), infarct miocardic nefatal și accident vascular cerebral nefatal. Pentru evaluarea non-inferiorității, studiul a fost planificat cu o putere a testului statistic de 80%. Tuturor pacienților li s-a prescris în regim deschis esomeprazol (20 - 40 mg) pentru protecție gastrică. Pacienților aflați în tratament cu doze mici de acid li s-a permis să continue tratamentul cu acesta. La începerea studiului aproximativ jumătate dintre subiecți se aflau în tratament cu acid. Obiectivele secundare și terțiare au inclus urmările cardiovasculare, gastrointestinale și renale. Doza Medie oferită pacienților a fost de 209 ± 37 mg/zi pentru Celecoxib, 2045 ± 246 mg/zi pentru Ibuprofen și 852 ± 103 mg/zi pentru Naproxen.

În ceea ce privește obiectivul primar al studiului, Celecoxib, comparativ cu naproxen sau ibuprofen, a îndeplinit toate cele patru cerințe pre-specificate de non-inferioritate, vezi Tabelul 2.

Celelalte obiective secundare și terțiare atribuite independent au inclus urmările cardiovasculare, gastrointestinale și renale. În adăție, a fost efectuat un sub-studiu pe durata a 4 luni, axat pe efectele celor trei substanțe medicamentoase asupra tensiunii arteriale, măsurată prin monitorizarea în ambulatoriu (MATA).

Tabelul 2. Analiza Primară a Obiectivului Compus Atribuit TTA

Analiza Intenției de Tratament (ITT, până în luna 30)			
	Celecoxib 100-200 mg de două ori pe zi	Ibuprofen 600-800 mg de trei ori pe zi	Naproxen 375-500 mg de două ori pe zi
N	8072	8040	7969
Pacienți cu Evenimente	188 (2,3%)	218 (2,7%)	201 (2,5%)
Comparație în perechi	Celecoxib vs. Naproxen	Celecoxib vs. Ibuprofen	Ibuprofen vs. Naproxen
RR (95% Î)	0,93 (0,76, 1,13)	0,86 (0,70, 1,04)	1,08 (0,89, 1,31)
Analiza Intenției de Tratament Modificată (mITT, sub tratament până în luna 43)			
	Celecoxib 100-200 mg de două ori pe zi	Ibuprofen 600-800 mg de trei ori pe zi	Naproxen 375-500 mg de două ori pe zi
N	8030	7990	7933
Pacienți cu Evenimente	134 (1,7%)	155 (1,9%)	144 (1,8%)
Comparație în perechi	Celecoxib vs. Naproxen	Celecoxib vs. Ibuprofen	Ibuprofen vs. Naproxen
RR (95% Î)	0,90 (0,72, 1,14)	0,81 (0,64, 1,02)	1,12 (0,889, 1,40)

La nivel general, rezultatele au fost numeric similare în grupurile celecoxib și grupurile comparatoare, pentru obiectivele secundare și terțiare și, în general, nu au existat constatări neașteptate privind siguranța.

Luată împreună, studiul PRECISION indică faptul că Celecoxib, la cea mai mică doză aprobată de 100 mg de două ori pe zi, este non-inferior ibuprofenului în doze de 600 - 800 mg de trei ori pe zi sau naproxenului în doze de 375 - 500 mg de două ori pe zi, în ceea ce privește evenimentele adverse cardiovasculare. Riscurile cardiovasculare ale clasei AINS, inclusiv coxibi, sunt dependente de doză, prin urmare, în ceea ce privește obiectivul cardiovascular compus rezultatele obținute pentru celecoxib 200 mg pe zi nu pot fi extrapolate la regimuri de dozare utilizând cea mai mare doză de celecoxib.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Celecoxibul este bine absorbit din tubul digestiv, atingând concentrația plasmatică maximă după aproximativ 2-3 ore. Administrarea concomitentă cu alimente (bogate în grăsimi) întârzie absorbția celecoxibului cu aproximativ 1 oră, rezultând un T_{max} de aproximativ 4 ore și o creștere a biodisponibilității de aproximativ 20%.

La voluntarii sănătoși, expunerea sistemică globală (ASC) la celecoxib a fost echivalentă când celecoxibul a fost administrat sub formă de capsule intactă sau când conținutul capsulei a fost administrat cu suc de mere. Nu au existat modificări semnificative ale valorilor C_{max} , T_{max} sau $T_{1/2}$ după administrarea conținutului capsulei cu suc de mere.

Distribuție

Legarea de proteinele plasmatică este de aproximativ 97% la concentrațiile plasmatică terapeutice, medicamentul nefiind legat preferențial de eritrocite.

Metabolizare

Metabolizarea celecoxibului este mediată în principal prin intermediul citocromului P450 2C9. În plasma umană au fost identificați trei metaboliți și anume un alcool primar, acidul carboxilic corespunzător și glucurono-conjugatul acestuia, inactivi din punct de vedere al inhibării COX-1 sau COX-2.

Activitatea citocromului P450 2C9 este redusă la subiecții cu polimorfism genetic care duce la scăderea activității enzimatice, cum sunt genotipurile homozigote pentru polimorfismul CYP2C9*3.

Într-un studiu farmacocinetic cu celecoxib administrat în doză de 200 mg o dată pe zi la voluntari sănătoși, cu genotip fie CYP2C9 *1/*1, CYP2C9 *1/*3 sau CYP2C9 *3/*3, medianele C_{max} și ASC_{0-24} ale celecoxibului timp de 7 zile au fost de aproximativ 4 ori mai mari și, respectiv, de 7 ori mai mari, la subiecții cu genotip CYP2C9 *3/*3, comparativ cu alte genotipuri. În trei studii separate cu doză unică, care au inclus un număr total de 5 subiecți cu genotip CYP2C9 *3/*3, ASC_{0-24} pentru doza unică a crescut de aproximativ 3 ori față de ceea ce înregistrată la metabolizatorii normali. Se estimează că frecvența de apariție a genotipului homozigot *3/*3 este de 0,3-1,0% între diferite grupuri etnice.

Celecoxib trebuie administrat cu precauție pacienților cunoscuți sau suspecți a fi metabolizatori lenți ai CYP2C9, pe baza antecedentelor/experienței cu alte substraturi ale CYP2C9 (vezi pct. 4.2).

Nu s-au constatat diferențe clinic semnificative ai parametrilor farmacocinetici ai celecoxibului la vârstnici afro-americani și caucazieni.

Concentrația plasmatică a celecoxibului este crescută cu aproximativ 100% la femeile vârstnice (> 65 ani).

Eliminare

Celecoxibul este eliminat predominant prin metabolizare. Mai puțin de 1% din doza administrată este excretată în urină sub formă nemodificată. Variabilitatea inter-individuală a expunerii la celecoxib este de aproximativ 10 ori. În intervalul de dozare terapeutică, celecoxibul prezintă o farmacocinetică independentă de doză și de timp. Timpul de înjumătățire prin eliminare este de 8-12 ore. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt atinse în 5 zile de la inițierea tratamentului.

Insuficiență renală

Nu există suficientă experiență clinică în ceea ce privește utilizarea celecoxibului în cazul insuficienței renale. Farmacocinetica celecoxibului nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență renală, dar este improbabil ca aceasta să fie influențată în mod semnificativ. De aceea, se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală. Celecoxibul este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă.

Insuficiență hepatică

Față de subiecții cu funcție hepatică normală, pacienții cu insuficiență hepatică ușoară au C_{max} mai mare în medie cu 53% și ASC mai mare în medie cu 26%. Valorile corespunzătoare la pacienții cu insuficiență hepatică moderată au fost de 41% și, respectiv, 146%. Capacitatea de metabolizare la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată a fost cel mai bine corelată cu valorile albuminemiei. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (cu albumină plasmatică de 25-35 g/l), tratamentul trebuie inițiat cu jumătate din doza recomandată. Nu au fost efectuate studii la pacienții cu insuficiență hepatică severă (albumină plasmatică <25 g/l) și, de aceea, celecoxibul este contraindicat la acest grup de pacienți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele de siguranță non-clinice nu au indicat niciun risc potențial pentru om, pe baza studiilor convenționale de toxicitate după doze repetate, mutagenitate sau carcinogenitate, cu excepția celor deja menționate la pct. 4.4, 4.6 și 5.1 ale Rezumatului caracteristicilor produsului.

Celecoxibul, la doze administrate oral de >150 mg/kg și zi (aproximativ de 2 ori expunerea umană la 200 mg de două ori pe zi, măsurată prin ASCO-24), a provocat o incidență crescută de defect septal ventricular, un eveniment rar, și afectări ale fătului, precum coaste fuzionate, sternebre fuzionate și sternebre deformate la iepurii tratați prin organogeneză. S-a observat o creștere dependentă de doză a herniilor diafragmatice la șobolanii cărora li s-au administrat doze orale de celecoxib ≥ 30 mg/kg și zi (aproximativ de 6 ori expunerea umană pe baza ASCO-24 la 200 mg de două ori pe zi) prin organogeneză. Aceste efecte par a fi datorate inhibării sintezei de prostaglandine. La șobolani, expunerea la celecoxib în faza incipientă a dezvoltării embrionare a dus la pierderea produsului de concepție pre- și postnatale și la rate reduse de supraviețuire a embrionului/fătului.

Celecoxibul este excretat în laptele de șobolan. Într-un studiu peri- și postnatal la șobolan, au fost observate fenomene de intoxicare a urmașilor.

Într-un studiu toxicologic cu durata de 2 ani, la indivizii de sex masculin tratați cu doze mari a fost observată creșterea frecvenței trombozei la nivelul glandei medulosuprarenale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Aclexa 100 mg capsule

Conținutul capsulei

Lactoză monohidrat

Povidonă K30

Croscarmeloză sodică

Laurilsulfat de sodiu

Stearat de magneziu (E470b)

Capsula

Gelatină

Dioxid de titan (E171)

Aclexa 200 mg capsule

Conținutul capsulei

Lactoză monohidrat

Povidonă K30

Croscarmeloză sodică

Laurilsulfat de sodiu

Stearat de magneziu (E470b)

Capsula

Gelatină

Dioxid de titan (E171)

Oxid galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Aclexa 100 mg și 200 mg capsule:

Blister (PVC/Al): cutie cu 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90 și 100 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA, d.d.,

Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

10953/2018/01-08

10954/2018/01-08

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – Ianuarie 2014

Reînnoirea autorizației – August 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2022